



© СС Коллектив авторов, 2019

УДК 616.711:616.74-007.23

DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93

А. В. Гавриченко^{1, 2*}, А. И. Куляхтин¹, А. А. Яковлев^{1, 3}, М. Г. Соколова³,
А. Г. Смочилин¹, В. С. Федорова⁴, Р. А. Гапешин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

БУЛЬБОСПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (БОЛЕЗНЬ КЕННЕДИ): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Поступила в редакцию 28.05.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

Резюме

X-сцепленная бульбоспинальная мышечная атрофия Кеннеди — редкое наследственное нейродегенеративное заболевание нижних мотонейронов, в основе которого лежит генетический дефект первого экзона гена андрогенного рецептора (AR), характеризующийся патологическим увеличением CAG-повторов. Приведено описание клинического случая пациента, заболевание которого проявлялось слабостью мышц нижних конечностей, снижением дистанции ходьбы до 400 — 500 м, нарушением координации и умеренным полиневритическим синдромом. На основании жалоб, неврологического осмотра и семейного анамнеза пациенту было выполнено генетическое исследование, подтвердившее предположенный диагноз, с последующим проведением курсов нейрометаболической терапии, витаминотерапии, лечебной физкультуры, физиотерапии и иглорефлексотерапии с умеренным положительным эффектом в виде расширения двигательного режима и снижения интенсивности симптоматики. Также в статье освещены особенности патогенеза и перспектив патогенетического лечения данного заболевания.

Ключевые слова: спинальная амиотрофия взрослых, болезнь Кеннеди, бульбоспинальная мышечная атрофия Кеннеди, болезни экспансии тринуклеотидных повторов, синдром патологической мышечной утомляемости

Для цитирования: Гавриченко А. В., Куляхтин А. И., Яковлев А. А., Соколова М. Г., Смочилин А. Г., Федорова В. С., Гапешин Р. А. Бульбоспинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди): описание клинического случая. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):86 — 93. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93.

* **Автор для связи:** Артур Владимирович Гавриченко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: arthyrgavrichenko@gmail.com.

Arthur V. Gavrichenko^{1, 2*}, Alexei I. Kulyakhtin¹, Alexei A. Yakovlev^{1, 3}, Mariia G. Sokolova³,
Andrei G. Smochilin¹, Veronika S. Fedorova⁴, Roman A. Gapeshin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SPINAL AND BULBAR MUSCULAR ATROPHY (KENNEDY'S DISEASE): CASE DESCRIPTION

Received 28.05.19; accepted 28.10.19

Summary

Kennedy's X-linked spinal and bulbar muscular atrophy is a rare hereditary lower motoneuron neurodegenerative disease, which is based on the genetic defect of the androgen receptor's first exon (AR), characterized by an abnormal increase of CAG-repeats. This

article describes a clinical case of a patient with complaints about low limb weakness, walking distance shortening to 400–500 meters, coordination disturbances, and moderate polyneuropathy. According to complaints, neurological examination and patient's family history, a genetic study was performed confirming the proposed diagnosis. Following neurometabolic, vitamin, physical therapy, physiotherapy and acupuncture were performed and the patient's physical activity increasing and intensity of symptoms reduction was achieved. The article also highlights the features of pathogenesis and the prospects for pathogenetic treatment of this disease.

Keywords: adult spinal amyotrophy, Kennedy's disease, spinal and bulbar muscular atrophy, trinucleotide repeat expansion diseases, syndrome of pathological muscle fatigue

For citation: Gavrichenko A. V., Kulyakhtin A. I., Yakovlev A. A., Sokolova M. G., Smochilin A. G., Fedorova V. S., Gapeshin R. A. Spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): case description. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):86–93. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93.

* **Corresponding author:** Arthur V. Gavrichenko, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: arthyrgavrichenko@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кеннеди (бульбоспинальная мышечная атрофия Кеннеди) — это редкое наследственное нейродегенеративное заболевание нижних мотонейронов, характеризующееся мышечной атрофией, преимущественно проксимальных отделов конечностей, развитием бульбарного синдрома, выраженными фасцикуляциями и эндокринными нарушениями, такими как гинекомастия, тестикулярная атрофия, бесплодие, частичная нечувствительность к андрогенам и сахарный диабет [1, 2].

В основе данного заболевания лежит генетический дефект первого экзона гена андрогенного рецептора (AR), расположенного в проксимальном отделе длинного плеча X-хромосомы (Xq11-12). Дефект характеризуется патологическим увеличением повторов тринуклеотидов CAG (цитозин-аденин-гуанин). У здоровых людей число CAG-повторов колеблется от 9 до 36, при болезни Кеннеди это число выше — от 38 до 62. Полиглутаматный домен в белке обуславливает дефект андрогенного рецептора, ответственного за развитие симптомов заболевания [3].

Свое название болезнь получила благодаря работе W. R. Kennedy et al. [1], наблюдавших 11 больных из двух неродственных семей и отметивших рецессивный тип наследования этого заболевания. В 1982 г. A. E. Harding et al. [4] классифицировали болезнь Кеннеди как X-сцепленную бульбоспинальную невропатию, для которой характерна сенсорная невропатия в дополнение к дисфункции двигательных нейронов.

В 1991 г. La Spada et al. [3] определили причинный генетический дефект, которым стала экспансия CAG-повторов в первом экзоне гена AR.

Болезнь Кеннеди (БК) относится к широкой группе нейродегенеративных расстройств, называемых болезнями экспансии тринуклеотидных повторов, с патогенным порогом повторов приблизительно от 35 до 40 повторов [5, 6]. Предположительная распространенность составляет около 1 на 40 000 населения [7]. Возраст начала заболевания варьирует от 18 до 64 лет, но основную массу составляют лица, достигшие 4-го или 5-го десятка жизни [8].

В исключительных случаях заболевание может наблюдаться и у женщин, но без клинических проявлений и в то же время с регистрацией отклоне-

ний электрофизиологических или лабораторных показателей [9].

Как и при других болезнях экспансии тринуклеотидных повторов, возраст начала заболевания обратно пропорционален числу CAG-повторов. Данное наблюдение называют феноменом антиципации [10].

Взаимосвязь между возрастом начала мышечной слабости конечностей и длиной экспансированных CAG-повторов была продемонстрирована во многих работах [3, 11–17]. Тем не менее некоторые исследования, посвященные БК, указывают на отсутствие значимой корреляции между прогрессированием симптомов и числом CAG-повторов [18, 19]. Поскольку большинство исследований, выполненных к настоящему времени, содержали малые размеры выборки пациентов, вопрос влияния длины CAG-повторов на клиническое течение БК остается спорным. При других заболеваниях, характеризующихся экспансией CAG-повторов, таких как болезнь Гентингтона, спиноцереbellарная атаксия 3-го типа (SCA3) и дентатурально-паллидуизийская атрофия (DRPLA), тяжесть клинических, морфологических и МР-признаков заболевания, как правило, коррелирует с длиной CAG-повторов [20–23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент О., 54 лет, считает себя больным с 2013 г., когда внезапно после физической нагрузки и психоэмоционального перенапряжения возникла тяжесть и слабость в нижних конечностях, сопровождавшаяся судорогами. Амбулаторно проходил курс массажа, после которого наблюдался непродолжительный положительный эффект в виде снижения скованности в нижних конечностях. В течение последующих 1,5 года за медицинской помощью не обращался. В феврале 2016 г. произошел повторный эпизод слабости в ногах, сопровождавшийся снижением дистанции ходьбы до 1000 м, после которого пациент обратился за помощью к неврологу по месту жительства и прошел курс консервативной терапии, но без значимого эффекта.

Из анамнеза известно, что у родного брата пациента была выявлена БК, проявления которой начались в возрасте 48 лет в виде слабости в ногах (проживает в Германии, связь утеряна) (рис. 1).

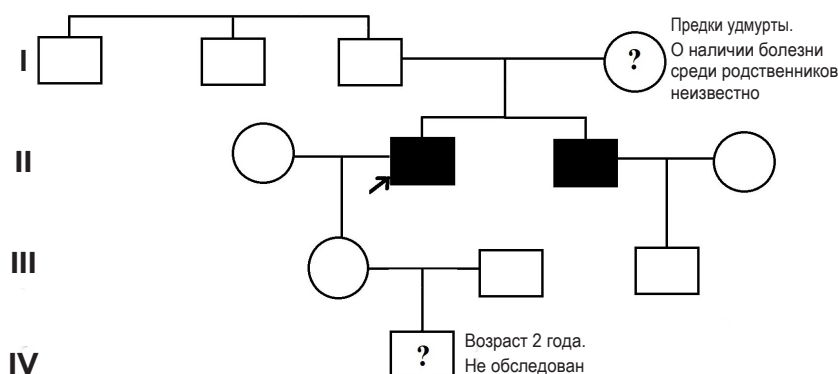


Рис. 1. Генеологическое древо пациента: белые символы — здоровые лица, черные — больные. Стрелкой указан пробанд

Fig. 1. Patient's family tree: white symbols — healthy persons, black symbols — sick persons. The arrow indicates proband

В связи с этим на амбулаторном этапе диагностики пациент был направлен неврологом на проведение молекулярно-генетического анализа на предмет выявления числа повторов в гене андрогенного рецептора, выполненное в независимой лаборатории, в результате которого была выявлена экспансия CAG-повторов ($n = 46$) в первом экзоне гена AR. Тогда же было выполнено электромиографическое исследование, при котором выявлены признаки выраженного поражения передних рогов спинного мозга на поясничном и шейном уровнях, а также поражения мотонейронов на бульбарном уровне с нейрогенными изменениями в проксимальных и дистальных мышцах конечностей, мышце языка с умеренным снижением амплитуды вызванной активности только дистальных мышц нижних конечностей, наличием денервационной активности в мышцах ног и правой кисти, умеренное поражение сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей по полиневритическому типу аксонального характера.

В декабре 2016 г. пациент был планово госпитализирован в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии с жалобами на слабость в нижних конечностях, снижение дистанции

ходьбы до 400–500 м, нарушение координации, умеренное снижение чувствительности в стопах и голени. На догоспитальном этапе была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника от 19.01.2016 г. — вентральная клиновидная деформация тела L1 (последствия компрессионного перелома), задняя правосторонняя срединно-парамедианная грыжа диска L5-S1 размером до 7 мм с прилеганием к корешкам L5, S1 справа. Вторичный стеноз позвоночного канала на уровне L5-S1.

МРТ шейного отдела позвоночника от 03.02.2016 г. — правосторонняя медианно-парамедианная грыжа диска C5-6 до 0,4 см с касанием корешка C6.

На момент поступления в неврологическом статусе: сознание ясное, психотические нарушения не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения не выявлены. *Черепная иннервация*: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, D=S. Реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Диплопия при взгляде прямо и в крайних отведениях. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с двух сторон. Гипестезия на лице справа — последствия тупой травмы мягких тканей лица. Слабость нижней порции мимических мышц слева. Фасцикуляции мимических мышц и мышц языка. Роговичный рефлекс средней живости, D=S. Жевательная мускулатура сохранна, D=S. Надбровный рефлекс средней живости, D=S, подбородочный рефлекс средней живости, D=S. Слух не изменен. Мягкое нёбо подвижно. *Uvula* по средней линии; глоточный рефлекс средней живости. Умеренная дизартрия. Дисфагии, дисфонии нет. Умеренная атрофия языка. Отмечаются вдавления от зубов на языке с двух сторон (рис. 2).

Рефлексы орального автоматизма отсутствуют (рис. 3).



Рис. 2. Атрофия языка
Fig. 2. Tongue atrophy

Двигательная система: сила мышц верхних и нижних конечностей в покое — 5 баллов. После физической нагрузки (ходьба на 40 м) отмечается слабость в проксимальных отделах нижних конечностей до 4 баллов. Глубокие рефлексы: с верхних конечностей — карпорадиальные, бицепс- и трицепс-рефлексы D=S, снижены; с нижних конечностей — коленные и ахилловы D=S, снижены. Патологических кистевых и стопных знаков не выявлено. Тонус мышц конечностей снижен, D=S. Экстрапирамидная система: легкий постуральный тремор пальцев рук.

Чувствительность: полиневритический синдром по типу гиперестезии в нижних конечностях с уровня голеностопных суставов.

Координация: пальценосовую пробу выполняет с интенцией, D=S, пяточно-коленную пробу — удовлетворительно, D=S. В позе Ромберга и усложненной позе Ромберга неустойчив с латерализацией вправо.

Менингеальные знаки не выявлены.

Выявленные синдромы:

- глазодвигательные нарушения (диплопия при взгляде прямо и в крайних отведениях);
- оролингвомандибулярные фасцикуляции;
- элементы бульбарного синдрома;
- нижний периферический проксимальный паразет до 4 баллов;
- полиневритический синдром по типу гиперестезии в нижних конечностях;
- мышечно-тонический синдром шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника;
- нарушение статики и динамики в шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Лабораторные результаты: общий анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы до 859 (норма — 30–200) Ед/л. Остальные биохимические показатели без особенностей.

На момент выписки из стационара пациенту был выставлен диагноз: «Х-сцепленная рецессивная бульбоспинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)».



Рис. 3. Фото пациента

Fig. 3. Patient's photo

На отделении пациенту проводили курсы нейрометаболической терапии, витаминотерапии, лечебной физкультуры, физиотерапии и иглорефлексотерапии с положительным эффектом.

После выписки из стационара пациент был взят на динамическое наблюдение.

В декабре 2016 г. во время очередной госпитализации было выполнено повторное генетическое тестирование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Выявлено 40 CAG-повторов в первой аллели, 0 CAG-повторов во второй аллели гена AR (рис. 4).

Показатель	Норма	У больного
Определение экспансии при болезни Кеннеди (в гене AR)		
Число CAG-повторов в первой аллели гена AR	<34 CAG-повторов — норма; 35–37 CAG-повторов — умеренное увеличение; >38 CAG-повторов — выраженная экспансия	40 CAG-повторов
Число CAG-повторов во второй аллели гена AR	<34 CAG-повторов — норма; 35–37 CAG-повторов — умеренное увеличение; >38 CAG-повторов — выраженная экспансия	0 CAG-повторов

Рис. 4. Результаты генетического тестирования

Fig. 4. Genetic test result

В ноябре 2018 г. пациент отметил появление эпизодов слабости межреберных мышц.

При неврологическом осмотре в марте 2019 г. пациент отмечал отрицательную динамику в виде появления слабости в кистях рук.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Постановка диагноза Х-сцепленной рецессивной бульбоспинальной мышечной атрофии часто отсрочена ввиду отсутствия настороженности специалистов в силу низкой частоты встречаемости заболевания. При этом, учитывая наличие характерных клинических особенностей заболевания и подтверждающего генетического тестирования, диагноз может быть поставлен еще на ранних этапах заболевания. В своем исследовании L. E. Rhodes et al. [8] показывают, что время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза составляет в среднем 5,5 года, а от первого медицинского осмотра до постановки диагноза — не менее 3 лет. В нашем случае диагноз был выставлен через 3,5 года от дебюта клинических проявлений и через год после первого обращения за медицинской помощью. Стоит отметить, что столь раннее выявление болезни Кеннеди у нашего пациента, помимо клинической картины, обусловлено тщательно собранным семейным анамнезом (брат пробанда страдает болезнью Кеннеди).

Зачастую пациентам с подобной клинической картиной ошибочно выставляется диагноз «Боковой амиотрофический склероз» (БАС). Дисфагия, дизартрия и прогрессирующая слабость часто сопутствуют БАС; тем не менее дифференциация между БАС и БК обычно проводится на основе анамнеза и неврологического осмотра. Для БАС характерны признаки поражения как верхнего, так и нижнего мотонейрона, и более быстрое прогрессирование заболевания, что не соответствовало течению и клинической картине нашего пациента, имевшего признаки поражения лишь нижнего мотонейрона, а также чувствительные и эндокринные нарушения.

Бульбарный синдром и слабость в конечностях могут быть неверно расценены как признаки миастенического синдрома, и, хотя клинические проявления обычно различаются, БК следует заподозрить у пациентов, которые предположительно болеют миастенией, но имеют отрицательные результаты тестирования на антитела к ацетилхолиновому рецептору (AChR) и отсутствие улучшения на фоне лечения холинэргическими и иммуномодулирующими препаратами (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, кортикостероиды, иммунодепрессанты). Однако несмотря на наличие у пациента О. элементов синдрома патологической мышечной утомляемости, диагноз «Миастения» был исключен ввиду отсутствия признаков миастенической реакции по результатам электронейро-

миографического исследования. Учитывая другие миопатические и невропатические особенности, ошибочные диагнозы у пациентов с БК включают в себя полимиозит, метаболическую миопатию и хроническую воспалительную полиневропатию.

ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от других болезней экспансии три-нуклеотидных повторов, при которых функция неизмененного кодируемого белка может быть неизвестной, ген AR кодирует ядерный гормональный рецептор и находится в цитоплазме в неактивном состоянии в комплексе с белками теплового шока.

При связывании с его естественными лигандами, тестостероном и его более сильным производным дигидротестостероном происходит ряд процессов, в том числе посттрансляционная модификация AR, ядерная транслокация и связывание ДНК. Эти изменения, в конечном итоге, приводят к AR-опосредованной активации или репрессии таргетных генов, происходящих в сочетании с конформационными изменениями, вследствие которых происходит взаимодействие сорегуляторов — активационной функции-1 (AF-1) и активационной функции-2 (AF-2) [24].

Само заболевание, вероятно, является результатом токсического эффекта, потому как делеция гена AR у человека не приводит к дегенерации двигательных нейронов, а модель мыши с экспансированным полиглутаминовым AR-белком точно отражает болезнь человека с более низкой специфичностью к двигательным нейронам и гендерной спецификой [25]. Тем не менее потеря нормальной функции AR также может играть роль в патогенезе, что подтверждается тем фактом, что у пациентов с БК часто проявляются легкие признаки частичной нечувствительности к андрогенам, такие как гинекомастия и снижение фертильности.

Патологическим признаком полиглутаминовых экспансий является наличие внутриядерных и цитоплазматических включений, которые связаны с различными факторами транскрипции — шаперонами и протеасомными компонентами [15]. Если человеческий AR широко экспрессирован, то ядерные включения патогенного белка AR обнаруживаются не только в головном и спинном мозге, но и в других тканях, таких как почка, скелетные мышцы, надпочечники и кожа мошонки. Хотя ядерные включения являются специфическими для заболевания гистопатологическими находками, они могут не быть патогенными как таковыми. Мономеры и растворимые олигомеры экспансированного белка могут представлять собой токсичные виды при полиглутаминовых заболеваниях, а внутриядерные включения, вероятно, представляют собой защитный ответ на аномальный полиглутаминовый белок [26, 27]. Хотя экспансия и может мешать нормальному функционированию белка, пока не ясно,

как это способствует патогенезу. Исследования показали, что нарушение регуляции транскрипции может лежать в основе молекулярного механизма нейрональной дисфункции в БК и других заболеваниях, связанных с полиглутамином [28, 29]. CREB-связывающий белок, ко-активатор транскрипции, который опосредует ядерный ответ ко множеству клеточных сигнальных каскадов, встраивается в ядерные включения, образованные полиглутаминсодержащими белками в культивируемых клетках трансгенных мышей и тканях пациентов с БК [28]. Митохондриальное нарушение и последующий окислительный стресс также были предложены в качестве причинного молекулярного события в БК [30]. Было выявлено, что патогенный белок AR репрессирует транскрипцию субъединиц пролифераторов пероксисом — гамма-коактиваторов с активированным рецептором (PGC-1) [30]. Кроме того, как в моделях мышей с дефектным AR, так и у пациентов с БК, нейрофиламенты и синаптофизин накапливаются в дистальном двигательном аксоне, что свидетельствует о нарушении ретроградного аксонального транспорта [31].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В лабораторных исследованиях на мышах с измененными патологическими генами было показано, что снижение уровня андрогенов путем кастрации трансгенных самцов предотвращает поражение мотонейронов. Известно, что вынужденная химическая или операционная кастрация больных бульбо-спинальной амиотрофией с гормонзависимыми опухолями приводила к улучшению двигательного дефекта. Таким образом, блокада андрогенного рецептора при болезни Кеннеди может иметь определенное терапевтическое значение. Обсуждается использование препаратов из группы антиандрогенов и препаратов, регулирующих транскрипцию генов на различных участках белка, таких как Лейпролелин, Дутастерид, Флутамид, Рапамидин.

В настоящее время лечение пациентов с БК базируется на применении методов как медикаментозной терапии (антигипоксанта нейрометаболическая, препараты коэнзима Q, L-карнитина, витаминотерапия), так и немедикаментозных процедур (лечебная физкультура (ЛФК), массаж, физиотерапия и др.). В нашем случае пациенту проводились курсы лечебной физкультуры по методике «нейромышечная патология», включавшие в себя как групповые, так и индивидуальные занятия с инструктором ЛФК, курсы массажа, физиотерапии (амплипульстерапия на пояснично-крестцовый отдел позвоночника, электростимуляция стоп) и иглорефлексотерапии с положительным эффектом в виде расширения двигательного режима, уменьшения тремора рук и субъективного увеличения силы в конечностях.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kennedy W. R., Alter M., Sung J. H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait // *Neurology*. — 1968. — Vol. 18. — P. 671–680.
2. Sobue G., Hashizume Y., Mukai E. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study // *Brain*. — 1989. — Vol. 112. — P. 209–232.
3. La Spada A. R., Wilson E. M., Lubahn D. B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy // *Nature*. — 1991. — Vol. 352. — P. 77–79.
4. Harding A. E., Thomas P. K., Baraitser M. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1982. — Vol. 45. — P. 1012–1019.
5. Atsuta N. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients // *Brain*. — 2006. — Vol. 129. — P. 1446–1455.
6. Orr H. T., Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2007. — Vol. 30. — P. 575–621.
7. Grunseich C., Fischbeck K. H. Spinal and bulbar muscular atrophy // *Neurol. Clin.* — 2015. — Vol. 33. — P. 847–854.
8. Rhodes L. E., Freeman B. K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy // *Brain*. — 2009. — Vol. 132. — P. 3242–3251.
9. Fischbeck K. H. Developing treatment for spinal and bulbar muscular atrophy // *Prog. Neurobiol.* — 2012. — Vol. 99. — P. 257–261.
10. Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease // *Nat. Genet.* — 1993. — Vol. 4. — P. 398–403.
11. Doyu M., Sobue G., Mukai E. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene // *Ann. Neurol.* — 1992. — Vol. 32. — P. 707–710.
12. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy // *Neurology*. — 1992. — Vol. 42. — P. 2300–2302.
13. Shimada N., Sobue G., Doyu M. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene // *Muscle Nerve*. — 1995. — Vol. 18. — P. 1378–1384.

14. Sinnreich M., Sorenson E. J., Klein C. J. Neurologic course, endocrine dysfunction and triplet repeat size in spinal bulbar muscular atrophy // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 31. – P. 378–382.
15. Li M., Miwa S., Kobayashi Y. et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy // *Ann. Neurol.* – 1998. – Vol. 44. – P. 249–254.
16. Li M., Nakagomi Y., Kobayashi Y. et al. Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153. – P. 695–701.
17. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. – P. 659–670.
18. Lund A., Udd B., Juvonen V. et al. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 9. – P. 431–436.
19. Sperfeld A. D., Karitzky J., Brummer D. et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1921–1926.
20. Koide R., Ikeuchi T., Onodera O. et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) // *Nat. Genet.* – 1994. – Vol. 6. – P. 9–13.
21. Furtado S., Suchowersky O., Rewcastle B. et al. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 132–136.
22. Penney J. B. Jr., Vonsattel J. P., MacDonald M. E. et al. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease // *Ann. Neurol.* – 1997. – Vol. 41. – P. 689–692.
23. Abe Y., Tanaka F., Matsumoto M. et al. CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease // *Neurology.* – 1998. – Vol. 51. – P. 882–884.
24. Nedelsky N. B., Pennuto M., Smith R. B. et al. Native functions of the androgen receptor are essential to pathogenesis in a Drosophila model of spinobulbar muscular atrophy // *Neuron.* – 2010. – Vol. 67. – P. 936–952.
25. Katsuno M., Adachi H., Kume A. et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy // *Neuron.* – 2002. – Vol. 35. – P. 843–854.
26. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E. S. et al. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death // *Nature.* – 2004. – Vol. 431. – P. 805–810.
27. Miller J., Arrasate M., Brooks E. et al. Identifying polyglutamine protein species in situ that best predict neurodegeneration // *Nat. Chem. Biol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 925–934.
28. McCampbell A., Taylor J. P., Taye A. A. et al. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2197–2202.
29. Minamiyama M., Katsuno M., Adachi H. et al. Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1183–1192.
30. Ranganathan S., Harmison G. G., Meyertholen K. et al. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 27–42.
31. Katsuno M., Adachi H., Minamiyama M. et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26. – P. 12106–12117.

REFERENCES

1. Kennedy W. R., Alter M., Sung J. H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology.* 1968;18:671–680.
2. Sobue G., Hashizume Y., Mukai E., Hirayama M., Mitsuma T., Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain.* 1989;112:209–232.
3. La Spada A. R., Wilson E. M., Lubahn D. B., Harding A. E., Fischbeck K. H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991;352:77–79.
4. Harding A. E., Thomas P. K., Baraitser M. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45:1012–1019.
5. Atsuta N. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain.* 2006;129:1446–1455.
6. Orr H. T., Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007;30:575–621.
7. Grunseich C., Fischbeck K. H. Spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33:847–854.
8. Rhodes L. E., Freeman B. K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain.* 2009;132:3242–3251.
9. Fischbeck K. H. Developing treatment for spinal and bulbar muscular atrophy. *Prog Neurobiol.* 2012;99:257–261.
10. Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B., Telenius H., Theilmann J., Adam S. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4:398–403.
11. Doyu M., Sobue G., Mukai E., Kachi T., Yasuda T., Mitsuma T. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol.* 1992;32:707–710.
12. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O., Yamazaki M., Sato S., Ishikawa A. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 1992;42:2300–2302.
13. Shimada N., Sobue G., Doyu M., Yamamoto K., Yasuda T., Mukai E. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene. *Muscle Nerve.* 1995;18:1378–1384.
14. Sinnreich M., Sorenson E. J., Klein C. J. Neurologic course, endocrine dysfunction and triplet repeat size in spinal bulbar muscular atrophy. *Can J Neurol Sci.* 2004;31:378–382.
15. Li M., Miwa S., Kobayashi Y., Merry D. E., Yamamoto M., Tanaka F. et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol.* 1998;44:249–254.
16. Li M., Nakagomi Y., Kobayashi Y., Merry D. E., Tanaka F., Doyu M. et al. Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Am J Pathol.* 1998;153:695–701.
17. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M., Waza M., Sang C., Nakagomi Y. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain.* 2005;128:659–670.
18. Lund A., Udd B., Juvonen V., Andersen P. M., Cedergren K., Davis M. et al. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:431–436.
19. Sperfeld A. D., Karitzky J., Brummer D., Schreiber H., Haussler J., Ludolph A. C. et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol.* 2002;59:1921–1926.
20. Koide R., Ikeuchi T., Onodera O., Tanaka H., Igarashi S., Endo K. et al. Unstable expansion of CAG repeat

in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet.* 1994;6:9–13.

21. Furtado S., Suchowersky O., Rewcastle B., Graham L., Klimek M. L., Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann Neurol.* 1996;39:132–136.

22. Penney J. B. Jr., Vonsattel J. P., MacDonald M. E., Gusella J. F., Myers R. H. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol.* 1997;41:689–692.

23. Abe Y., Tanaka F., Matsumoto M., Doyu M., Hirayama M., Kachi T. et al. CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease. *Neurology.* 1998;51:882–884.

24. Nedelsky N. B., Pennuto M., Smith R. B. et al. Native functions of the androgen receptor are essential to pathogenesis in a *Drosophila* model of spinobulbar muscular atrophy. *Neuron.* 2010;67:936–952.

25. Katsuno M., Adachi H., Kume A. et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron.* 2002;35:843–854.

26. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E. S., Segal M. R., Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature.* 2004;431:805–810.

27. Miller J., Arrasate M., Brooks E. et al. Identifying polyglutamine protein species in situ that best predict neurodegeneration. *Nat Chem Biol.* 2011;7:925–934.

28. McCampbell A., Taylor J. P., Taye A. A. et al. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2197–2202.

29. Minamiyama M., Katsuno M., Adachi H. et al. Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1183–1192.

30. Ranganathan S., Harmison G. G., Meyertholen K., Pennuto M., Burnett B. G., Fischbeck K. H. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2009;18:27–42.

31. Katsuno M., Adachi H., Minamiyama M. et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration. *J Neurosci.* 2006;26:12106–12117.